

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149430 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 0724/75

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 25 feb 1975

(41) Alm. tilgængelig: 16 sep 1975

(44) Fremlagt: 09 jun 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 mar 1974 FR 7408978

(71) Ansøger: *LABORATOIRE ROGER BELLON SA; Neuilly s/Seine, FR.

(72) Opfinder: Marcel *Pesson; FR.

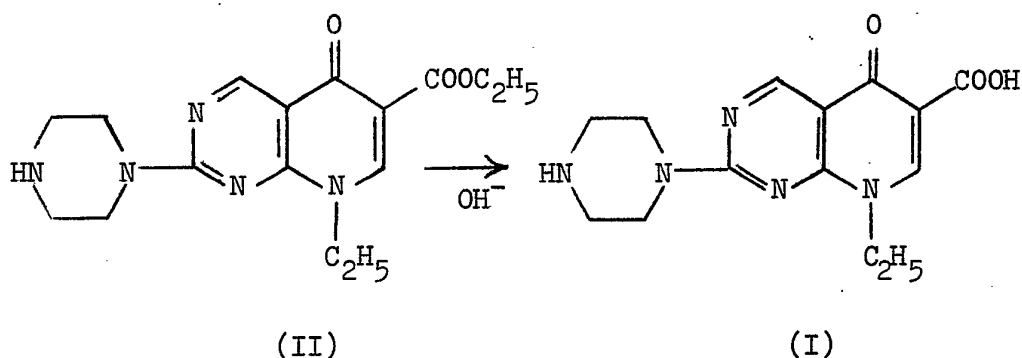
(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
8-ethyl-5-oxo-2-piperaziny-5,8-dihydro-
pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carboxylsyre

LN 149430 B

8-ethyl-5-oxo-2-piperazinyl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylsyre (I) er et antibakterielt produkt, der er særligt aktivt overfor gram negative bakterier. Det er et middel, som har særlig interesse til behandling af urinvejssygdomme, som skyldes disse mikroorganismer.

Denne syre kan fås ved hydrolyse af den tilsvarende ester (II) ifølge beskrivelsen til fransk patent nr. 2.194.420.



Til fremstilling af esteren (II) er 6-carbethoxy-2-chlor-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin et interessant udgangsmateriale. På grund af dets store reaktionsdygtighed kan dette halogenerende derivat imidlertid ikke kondenseres direkte med piperazinbasen, for under de betingelser der almindeligvis anvendes til denne type reaktion dannes store mængder af et N,N'-disubstitueret derivat af piperazin.

Denne vanskelighed kan overvindes ved først at udføre kondensation af 6-carbethoxy-2-chlor-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin og et derivat af piperazin, hvori en af de basiske funktioner er blokeret med en beskyttende gruppe, som bagefter fjernes.

Man kan især anvende 1-formylpiperazin ifølge ovennævnte franske patent.

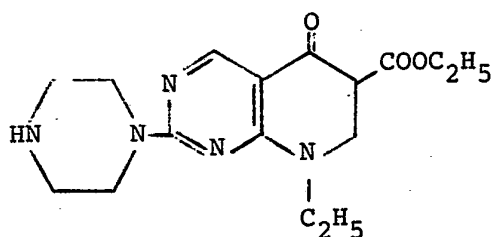
Teknisk har denne fremgangsmåde to ulemper for kondensation direkte med piperazin:

a) Nødvendigheden af at fremstille 1-formylpiperazin. Denne forbindelse, som dannes ved indvirkning af et lavere alkylformiat på piperazin i overskud fås kun med udbytter på ca. 50% og er meget vanskelig at skille fra piperazinbasen, selv ved omhyggelig destillation.

b) Nødvendigheden af et ekstra trin for at udføre deformyleringen af den mellemliggende forbindelse. Denne operation giver ganske vist udmærkede udbytter, men forlænger varigheden af syntesen og forøger prisen på det færdige produkt.

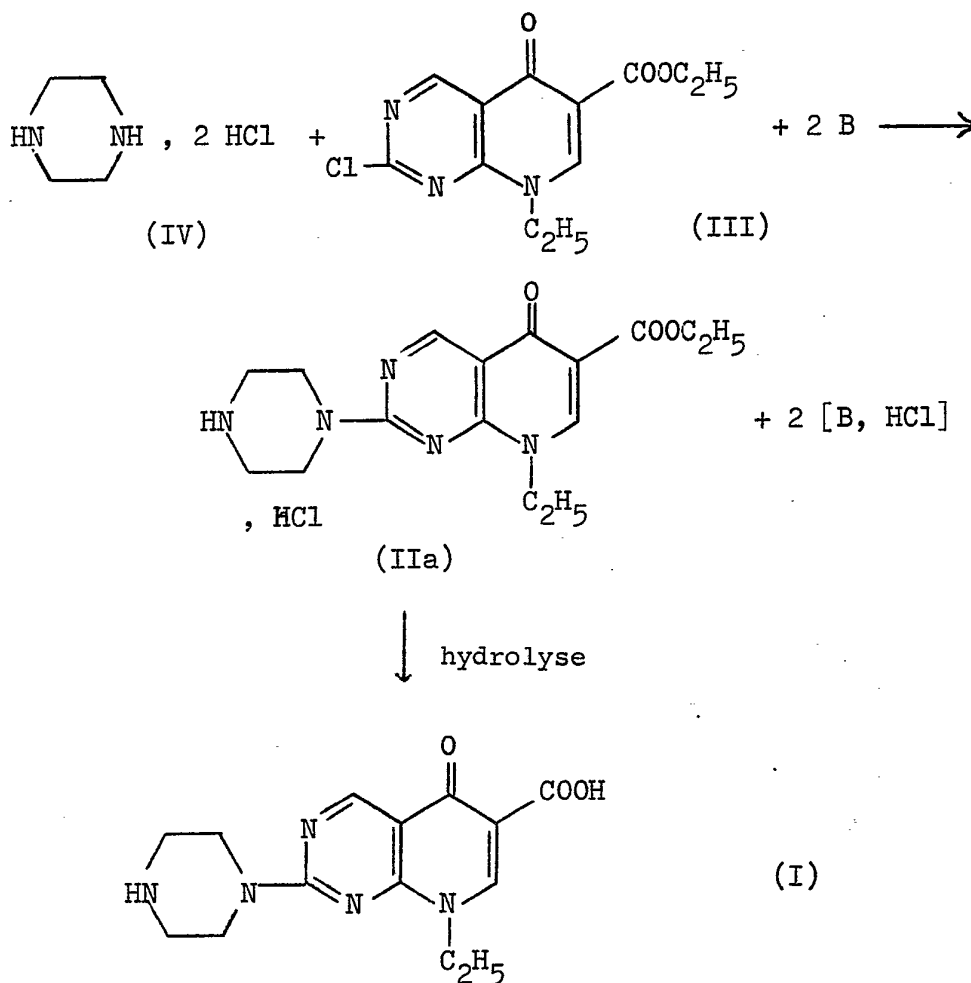
Ifølge beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 1002/75 foretages reaktionen med et stort overskud af piperazinhydrat, som går tabt i modervæsken, hvilket er en ulempe ikke blot af økonomiske grunde men også af forureningsgrunde, især når man til biologiske formål anvender en med kulstof 14 mærket piperazin.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 8-ethyl-5-oxo-2-piperazinyl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylsyre (I), hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man ved en temperatur mellem 40 og 60°C lader et 6-carbethoxy-2-halogen-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidinderivat (III) reagere med et overskud af et neutralt salt af piperazin og en stærk mineralsyre eller en organisk syre, især dichlorhydratet, på 1,5-4 mol, fortrinsvis 2-3 mol, pr. mol halogeneret derivat (III) i vandig alkoholisk medium i nærværelse af mindst to mol af et basiske middel pr. mol halogeneret derivat (III) til at holde pH-værdien mellem 2,7 og 3,6 til dannelse af 6-carbethoxy-8-ethyl-5-oxo-2-piperazinyl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin



(II)

i form af salt, hvorefter man isolerer esteren ved alkalibehandling og hydrolyserer esteren til dannelsen af den tilsvarende syre (I).



I dette skema repræsenterer B et molekyle basisk middel, såsom en organisk eller uorganisk monobase eller en ækvivalent mængde af en polybase.

5 Hydrochloridet (IIa) af 6-carbethoxy-8-ethyl-5-oxo-2-pipera-
ziny-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin isoleres i fri til-
stand ved alkalibehandling og hydrolyseres.

10 Reaktionen kan udføres fortrinsvis i et miljø, der udgøres af
en lavere vandopløselig alkohol, fortyndet tilstrækkeligt med

vand til at holde saltet (IV) og chlorderivatet (III) i opløsning fra begyndelsen af operationen. Ved lavere alkoholer forstås alkoholer med 1-4 carbonatomer. Man kan f.eks. anvende vandige opløsninger af ethanol i koncentrationer mellem
5 50 og 70 rumfangs%.

Under disse betingelser med hensyn til miljø kan reaktionsdeltagerne (IV) og (III) anvendes i koncentrationer mellem 10 og 20%.

De basiske midler B kan være vandige opløsninger af svagt basiske uorganiske reaktionsmidler, såsom carbonater eller bicarbonater af alkalimetaller. Det foretrækkes dog ifølge opfindelsen at anvende vandige eller alkoholiske opløsninger af alifatiske tertiære aminer, såsom trimethylamin eller triethylamin, da disse lettere kan fjernes efter operationen.
10

Undersøgelser af reaktionen har vist, at i nærværelse af det nævnte overskud af piperazinsalt, f.eks. dichlorhydrat (IV), kan dannelsen af det disubstituerede derivat formindskes meget eller endog helt undertrykkes.

Anvendelse af en tertiær amin, såsom triethylamin, giver den yderligere fordel at muliggøre genvinding med udbytter på ca. 80% af overskud af piperazinsalt, som således kan recirkuleres.
20

Ifølge opfindelsen er det vandige alkoholiske medium hensigtsmæssigt en vandig opløsning af en lavere alkanol med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis med en koncentration på 50-70 rumfangs%. Dette giver de bedste betingelser for reaktionen, idet chlorpyrimidinen er uopløselig i vand og opløselig i alkohol, medens piperazindihydrochloridet er meget opløseligt i vand og kun lidt opløseligt i alkohol.
25

Under de således definerede betingelser udføres reaktionen på følgende måde.
30

En opløsning af dichlorhydrat af piperazin (2-3 mol) i vandig alkoholisk medium omrøres ved 50°C, og pH-værdien måles konstant. Man tilsætter 6-carbethoxy-2-chlor-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin (1 mol), som går i opløsning under en nedsættelse af pH-værdien til ca. 2,4. Ved tilsætning af den basiske opløsning bringes pH-værdien tilbage til 3,3. Efter et nyt fald af pH-værdien til 2,7, bringes pH-værdien tilbage til 3,3. Disse operationer fortsættes, idet den øvre pH-værdi progressivt forøges til 3,6 og den nedre pH-værdi til 3,4.

Når hastigheden af reaktionen mellem pH 3,4 og pH 3,6 er blevet meget langsommere, hvilket i reglen er tilfældet efter tilsætning af ca. 80 til 90% af den teoretiske mængde basisk middel, tilsætter man et sådant rumfang af det basiske middel, at den samlede mængde er i svagt overskud, f.eks. 2,2 mol tertiær amin pr. mol halogeneret derivat (III), og lader reaktionen fortsætte ved stuetemperatur natten over.

Den eventuelt uklare opløsning filtreres efter behov og koncentrerer til tørhed. Remanensen optages i et tilstrækkeligt rumfang methanol, hvor hydrochloridet af (IIa) er opløseligt, medens overskuddet af dihydrochloridet af piperazin (monohydrat) er uopløseligt. Sidstnævnte genvindes efter afkøling og filtrering med et udbytte mellem 75 og 85% og kan recirkuleres til en senere operation.

De methanoliske modervæsker koncentrerer til tørhed. Remanensen, der i det væsentlige udgøres af hydrochloridet af (IIa) og hydrochloridet af triethylamin, opløses i vand. Opløsningen gøres alkalisk ved tilsætning af et neutralt carbonat af et alkalimetal, og esteren (II) ekstraheres med et egnet opløsningsmiddel, f.eks. chloroform. Afdampning af opløsningsmidlet efterlader esteren (II) praktisk taget ren i et udbytte mellem 80 og 95%.

Esteren (II) hydrolyseres til syren (I) på velkendt måde, der tidligere er beskrevet.

Det følgende eksempel illustrerer nærmere fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel

I en glasreaktor på 250 cm³ med fire tilførselsrør udstyret med mekanisk omrører, tilbagesvaler, termometer, en dobbelt-elektrode glas-kalomel (forud justeret) forbundet til et pH-meter, og en burette til indføring af alkalisk reaktionsmiddel, indføres i rækkefølge 160 cm³ ethanol, 70 cm³ vand, derefter 19 g dihydrochlorid af piperazinmonohydrat (0,108 mol). Blandingen omrøres og opvarmes, indtil temperaturen er 50°C. Man holder temperaturen på denne værdi og vedligeholder omrøringen under hele operationen.

Man tilsætter 19 g (0,036 mol) 6-carbethoxy-2-chlor-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin. Efter opløsning af dette iagttages en hurtig formindskelse af den oprindelige pH-værdi (3,9), som stabiliserer sig ved ca. 2,4.

Man tilsætter derpå gennem buretten en opløsning af 1,08 N triethylamin, indtil pH-værdien er 3,3 (tilsat rumfang 5,3 cm³). Når pH-værdien er faldet til 2,7 igen, foretages operationen igen og gentages således, indtil reaktionshastigheden mellem disse to pH-grænser er blevet meget langsommere. Tilsætningen fortsættes så under opretholdelse af pH-værdien mellem 3,4 og 2,8 og siden mellem 3,5 og 3,3 og til slut mellem 3,5 og 3,4. Hastigheden af reaktionen mellem disse to grænser er blevet meget langsom. (der kræves nu ca. 1 cm³ opløsning for at komme op på den høje pH-værdi og 30 min. for at bringe pH-værdien tilbage til den lave værdi), når man har anvendt ca. 90% (57,5 cm³) af den beregnede mængde alkalisk reaktionsmiddel (varighed 7 timer).

Man tilsætter så et sådant rumfang opløsning af triethylamin, at den samlede mængde af dette reaktionsmiddel svarer til 2,2 mol base pr. mol halogeneret derivat, nemlig i alt 72 cm³.

Blandingen omrøres endnu 1 time ved 50°C og henstilles så natten over ved stuetemperatur.

Opløsningen (der om nødvendigt er filtreret) koncentreres til tørhed i vakuum. Remanensen optages i 150 cm³ methanol og koncentreres igen til tørhed for at fjerne vand så fuldstændigt som muligt.

Remanensen optages i 400 cm³ methanol og opvarmes under tilbagesvaling, og derefter holdes blandingen i 3 timer ved 4°C. Uopløseligt stof fraskilles ved filtrering. Man genvinder således 10 g (79% af det anvendte overskud) dihydrochlorid af piperazin (monohydrat).

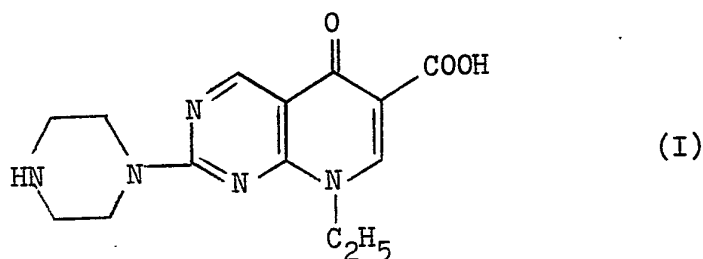
Filtratet koncentreres til tørhed, og remanensen opløses i 200 cm³ vand. Opløsningen, der er svagt uklar, filtreres på dyriske kul, gøres alkalisk ved tilsætning af 25 g Na₂CO₃ og ekstraheres så med 5 x 70 cm³ chloroform.

Den organiske fase koncentreres til tørhed i vakuum. Man får 11 g 6-carbethoxy-8-ethyl-5-oxo-2-piperazinyl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin, smeltepunkt 153-154°C, hvilket er et udbytte på 93% i forhold til det anvendte halogenerede derivat.

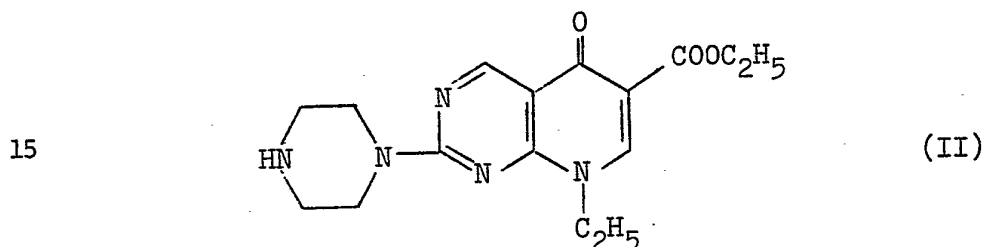
Denne ester (11 g) omrøres i 3 timer i en blanding af 100 cm³ ethanol og 2N NaOH. Den klare opløsning syrenes med 6 cm³ eddikesyre. Efter henstand i 2 timer lufttørres bundfaldet, vaskes med vand (3 x 20 cm³) derefter med ethanol og tørres ved 110°C. Man får 9,6 g 8-ethyl-5-oxo-2-piperazinyl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylsyre.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 8-ethyl-5-oxo-2-piperazinyl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylsyre med formlen



k e n d e t e g n e t ved, at man ved en temperatur mellem 40 og 60°C lader en 6-carbethoxy-2-halogen-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin (III) reagere med et overskud af et neutralt salt af piperazin og en stærk mineralsyre eller en organisk syre, især dichlorhydratet, på 1,5-4 mol, fortrinsvis 2-3 mol, pr. mol halogeneret derivat (III) i vandig alkoholisk medium i nærværelse af mindst to mol af et basisk middel pr. mol halogeneret derivat (III) til at holde pH-værdien mellem 2,7 og 3,6 til dannelse af 6-carb=ethoxy-8-ethyl-5-oxo-2-piperaziny-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin



i form af salt, hvorefter man isolerer esteren ved alkalibehandling og hydrolyserer esteren til dannelse af den tilsvarende syre (I).

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det halogenerede derivat III er 6-carbethoxy-2-chlor-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det basiske middel er en alifatisk tertiær amin, især trimethylamin eller triethylamin.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det vandige alkoholiske medium er en vandig opløsning af en lavere alkanol med 1 til 4 carbonatomer, fortrinsvis med en koncentration på 50 til 70 rumfangs%.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgninger nr. 4229/73, 1002/75
Fransk patent nr. 2194420.